

CH 561 183



CONFÉDÉRATION SUISSE
BUREAU FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤1 Int. Cl.² C 07 D 213/02

①9

CH EXPOSÉ D'INVENTION A5

①1

CH 561 183

R

- ②1 Numéro de la demande: 306/74
⑥1 Additionnel à:
⑥2 Demande scindée de: 14747/72
②2 Date de dépôt: 9. 10. 1972, 17¼ h
③3 ③2 ③1 Priorité:

- Brevet délivré le 15. 3. 1975
④5 Exposé d'invention publié le 30. 4. 1975

- ⑤4 Titre: **Procédé de préparation de l'alpha-cétoglutarate de pyridoxal**

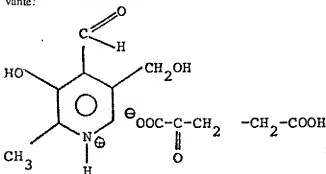
- ⑦3 Titulaire: Laboratorios Made S.A., Madrid (Espagne)

- ⑦4 Mandataire: Dr. Arnold R. Egli, Zürich

- ⑦2 Inventeur: Cristóbal Martínez Roldán et Miguel Fernández, Madrid (Espagne)

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de l'alpha-cétoglutarate de pyridoxal.

La formule de l'alpha-cétoglutarate de pyridoxal est la suivante:



Le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide alpha-cétoglutarique avec la pyridoxal en solution dans un solvant, organique ou inorganique.

Le sel peut être utilisé comme tel, ou être dissous dans l'eau et être neutralisé avec des bases organiques ou inorganiques, les sels doubles étant ensuite précipités.

Ci-après est décrit un exemple de réalisation de l'invention:

146,10 g (1 mol) d'acide alpha-cétoglutarique sont dissous dans 300 ml d'éthanol chaud et sont ajoutés à une solution, également chaude, de 167,10 g (1 mol) de pyridoxal dans 550 ml d'éthanol. Le mélange est porté à ébullition et, si nécessaire, filtré à cette température, pour éliminer le solide qui pourrait être en suspension. La solution est gardée au réfrigérateur et on la filtre le lendemain. Les rendements varient entre 70% et 80%, bien que l'on puisse augmenter la précipitation par addition d'éther.

La purification du produit pour analyse est menée à bien par cristallisation dans de l'éthanol.

Analyse de l'alpha-cétoglutarate de pyridoxal:

pour $C_{13}H_{15}NO_8$

Calculé: C 49,84 H 4,79 N 4,47

Trouvé: C 50,26 H 5,53 N 4,27

Le produit est un solide formé de cristaux de couleur blanche. $PF = 127-128^\circ C$ (sans rectification). Il est soluble dans l'eau, les alcools à faible poids moléculaire (à chaud), et très peu dans les solvants à polarité faible ou nulle. Avec du chlorure ferrique, il donne une couleur rouge sang. Avec du sulfate de cuivre, il donne une couleur vert émeraude.

Bien que la réaction ait été menée à bien au sein de divers solvants, tant organiques qu'inorganiques, on a cité comme exemple celle qui a été effectuée dans l'éthanol, car ce solvant est l'un des meilleurs.

Le titulaire estime que le produit obtenu par cette méthode est nouveau et que, vu les applications spécifiques auxquelles il est destiné, il présente les avantages suivants: grande tolérance, puissante activité pharmacologique et solubilité facile dans l'eau.

Pharmacologie

La toxicité a été déterminée par injection intraveineuse du composé à des souris. La dose létale cinquante, calculée par la méthode de Litchfield et Wilcoxon, a donné le chiffre suivant: 18,6 mg/souris (930 mg/kg).

Ce chiffre montre une toxicité faible. Les animaux meurent en présentant des symptômes de coma acidoxy et la rapidité de l'injection est critique pour l'uniformité des résultats.

La toxicité chronique réalisée chez la souris, le rat et le lapin pour une période de six mois montre une parfaite tolérance, même à doses très élevées, du produit.

On a étudié l'activité anticonvulsivante face à la β -éthyl- β -méthyl glutarimide et on a constaté que le produit exerce une activité protectrice. Le résultat est significatif en analyse statistique. Le produit agit aussi comme anticonvulsivant vis-à-vis de la thiosemicarbazide.

Les souris de vingt-cinq jours soumises pendant 60 jours à un traitement avec le produit ont pris du poids par rapport à des souris-témoins. Cette augmentation apparaît sur la courbe pondérale à partir du 8^e au 10^e jour. La différence de poids entre les souris traitées par le produit et les souris-témoins est très significative.

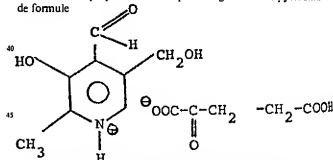
Sur des animaux endormis au pentobarbital, le produit agit pour les réveiller, écourtant le temps effectif cinquante d'une manière significative. La méthode employée pour établir la comparaison est celle de J.T. Litchfield, modifiée. Si l'on enregistre la pression artérielle d'un chat anesthésié, on observe une légère élévation de la pression quand on administre le produit par voie endoveineuse.

Grâce à des tests chimiques, le produit a montré les indications thérapeutiques suivantes:

- 20 Altérations du caractère, du langage et de la conduite. Difficulté d'apprentissage, de captation et retards scolaires. Fatigue psychophysique, neurasténie, névrose, les produits agissant, de façon générale, pour augmenter le rendement intellectuel.
- 21 Troubles psychomoteurs (retards locomoteurs, etc.). Anorexie psychogène. Maladies convulsives. Prophylaxie préanesthésique et guérison après anesthésie. Intoxications diverses avec atteinte du système nerveux central. Etats d'obnubilation, de stupeur et comas à étiologie variée (métaboliques, toxiques, traumatiques, méningoencéphaliques et comas dus à des accidents vasculaires).
- 22 Etats de vertiges. Nausées et vomissements. Alcoolisme aigu et chronique. Hépatites et cirrhoses.

REVENDECATION I

Procédé de préparation de l'alpha-cétoglutarate de pyridoxal de formule



caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide alpha-cétoglutarique avec la pyridoxal en solution dans un solvant organique ou inorganique.

SOUS-REVENDECATIONS

- 55 1. Procédé conformément à la revendication I, caractérisé en ce qu'on laisse refroidir ou qu'on concentre la solution pour faciliter la cristallisation du produit obtenu.
2. Procédé conformément à la revendication I ou la sous-revendication 1, caractérisé en ce qu'on précipite le produit formé par l'addition d'un précipitant adéquat.
3. Procédé conformément à la revendication I ou la sous-revendication 1, caractérisé en ce que le solvant est l'éthanol.

REVENDECATION II

L'alpha-cétoglutarate de pyridoxal obtenue par le procédé conformément à la revendication I.